Quantitative immunhistochemische Untersuchungen zur Histogenese der malignen fibrösen Histiozytome

Hans Kretzschmar

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
München-Harlaching
Chefarzt: Professor Dr. Peter Meister

Quantitative immunhistochemische Untersuchungen zur Histogenese der malignen fibrösen Histiozytome

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kretzschmar, Hans
aus
München

1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Peter Meister

Mitberichterstatter: Professor Dr. Max Eder

Dekan: Professor Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

		Seite
A	Einleitung	2
B	Material und Methoden	5
C	Ergebnisse	14
D	Diskussion	22
E	Zusammenfassung	41
F	Literatur	46

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534927_0023

A. Einleitung

In den 60er Jahren wurde für eine Gruppe von Tumoren, die bis dahin mit so verschiedenen Namen, wie Fibroxanthosarkom, malignes Xanthom, Xanthosarkom, Riesenzelltumor des Weichgewebes, Nävoxanthosarkom u.a.m. bezeichnet worden waren, der Begriff "malignes fibröses Histiozytom" (=MFH) eingeführt (72,73). Seither haben zahlreiche Autoren das Konzept der histiozytären Abstammung dieser Tumoren sowohl zu unterstützen, als auch zu widerlegen gesucht . Das Problem der Histogenese der MFH ist bei weitem nicht geklärt (49).

Zur Zeit gibt es 3 grundsätzliche Theorien zur Histogenese der MFH:

1.) wird angenommen, daß die Ursprungszelle ein Histiozyt ist, der unter bestimmten Bedingungen morphologische und funktionelle Eigenschaften von Fibroblasten annimmt - daher die Bezeichnung " fakultativer Fibroblast"(72,73)Diese Theorie wird gestützt durch Studien an Gewebekulturen von Tumorexplantaten, in denen zunächst histiozytenähnliche Tumorzellen sich amöboid bewegen und phagozytieren, später jedoch bipolare,fibroblastenähnliche Form annehmen (30, 73). Weiterhin können durch SV 40 Virus transformierte peritoneale Makrophagen MFH-ähnliche Tumoren in nackten Mäusen induziert werden (99).

2.) wird vorgeschlagen, als Tumorstammzelle eine primitive

mesenchymale Zelle zu betrachten, die sich z. T. in histiozytärer zum anderen Teil in fibroblastischer Richtung entwickelt (22,30 Diese Theorie vereinigt mehrere offensichtlich widersprüchliche Beobachtungen, die in den letzten Jahren gemacht worden sind, sie erklärt die Anwesenheit einer kleinen Anzahl primitiver Zellen und das Fehlen bestimmter histiozytärer Eigenschaften in den Tumorzellen, wie z. B. der Langerhans'schen Granula. Außerdem ließen sich Tumoren, die morphologisch zwischen den MFH und höher differenzierten Sarkomen stehen, zwanglos einreihen (93).

3.) geht man davon aus, daß die MFH aus zwei parallelen Zellinien zusammengesetzt sind - einer histiozytären und einer fibroblastischen (62). Der Ausgangsort wäre dabei ein "Tumorfeld" (28,29,90),wobei angenommen wird, daß verschiedene Tumoren in ihrem Ursprung polyklonal sind, bzw. in einem Zellfeld entstanden sind.

Diese Theorie entfernt sich von der Idee einer Ursprungs-"Zelle" des MFH und rückt das Ursprungs-"Gewebe" und die "Histo"-Genese im Gegensatz zur "Zyto"-Genese in den Vordergrund.

Ähnlichkeiten in den Zellformen und auch in der relativen Zusammensetzung zwischen MFH und manchen Formen des Bindegewebes, insbesondere des lockeren, faserigen Bindegewebes liegen vor. Dabei fallen auch Übereinstimmungen in der Enzymausstattung der einzelnen Zellen auf.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, folgende subjektiven Eindrücke zu objektivieren: läßt sich eine Übereinstimmung zwischen MFH und dem lockeren faserigen Bindegwebe hinsichtlich der relativen

zahlenmäßigen Zusammensetzung von histiozytären und fibroblastischen Zellen und ihrer Enzymausstattung belegen, die das lockere faserige Bindegewebe als Ursprungsgewebe der MFH wahrscheinlich macht?

In der von STERNBERGER et al. (32,83) entwickelten immunhistochemischen Peroxidase-Antiperoxidase (PAP)-Methode wurden dazu verschiedene Typen des MFH und normales Bindegewebe hinsichtlich ihrer relativen zellulären Zusammensetzung und ihrer Enzymausstattung mit Lysozym (Muramidase) und Alpha 1-Antichymotrypsin (=A1-ACT) und z. T. auch Alpha 1-Antitrypsin (=A1-AT) untersucht. Lysozym A1-AT und A1-ACT gelten weithin als Histiozytenmarker (12,28). Zum Vergleich wurden auch verschiedene andere Weichgewebstumoren nach den selben Kriterien und Methoden ausgewertet.

Besonderer Wert wurde auf die Untersuchung embryonalen und fetalen Gewebes gelegt, einerseits wegen der offensichtlichen Ähnlichkeit zu MFH, andererseits weil neuere Untersuchungen zeigen, daß verschiedene maligne Tumoren in ihrem Enzymmuster (92) und möglicherweise auch in anderen Eigenschaften mit frühen Stufen in der Gewebsentwicklung vergleichbar sind.

B. Material und Methoden

1. Material

2.1. Gewebe von Erwachsenen

	Klinische Diagnosen	Untersuchtes Gewebe
E1	weibl. 84 J. Lungenembolie S	Corium Omentum Muskulatur
E2	weibl. 60 J. Coloncarcinom Op	Omentum
E3	weibl. 75 J. Basilaristhrombose S	Muskulatur
E4	männl. 61 J. Hypophysenadenom S	Nebenhoden
E5	männl. 68 J. Herzinfarkt S	Nebenhoden
E6	weibl. 45 J. Lungenembolie S	Corium
E7	männl. 75 J. Lungenembolie S	Nebenhoden Muskulatur Corium Subcutis
E8	männl. 68 J. Coloncarcinom OP	Omentum

OP = Operationspräparat
S = Gewebe bei Sektionen entnommen

2.2. Gewebe von Embryonen und Feten

	Klinische Diagnosen	Untersuchtes Gewebe
F 1	Abort, rechn. 12.-13. Woche Embryo von 1 cm Länge	
F 2	Abort, Embryo von 1,4 cm Länge	
F 3	Abort, rechn. 12. Woche Embryo von 1,4 cm Länge	
F 4	Uterusexstirpation bei gravidem Uterus myomatosus, rechn. 9. Woche Embryo von 2 cm Länge	Bindegewebe retroperitoneal
F 5	Tubargravidität männl. Fet von 6,2 cm SSL	Bindegewebe im Beckenbereich
F 6	Abort Fet von 9,5 cm SFL	Bindegewebe retroperitoneal
F 7	Abort bei Amnionitis (vorzeitiger Blasensprung) rechn. 18. SSW, weibl. Fet von 18 cm SSL, bzw. 28 cm SFL	Mediastinum
F 8	Abort bei Amnionitis (vorzeit. Blasensprung), rechn. 26. SSW, weibl. Fet von 22 cm SSL	Muskulatur
F 9	Abort bei vorzeitigem Blasensprung, weibl. Fet von 27 cm SFL	Fettkeimlager, Corium Subcutis, Muskulatur
F 10	Abort bei Cervixinsuffizienz, rechn. 25. SSW männl. Fet von 21 cm SSL bzw. 31 cm SFL	Nebenhoden, Corium
F 11	Männl. Frühgeburt, 35 cm SFL. Lebenszeit 10 Stunden, Sepsis nach vorzeitigem Blasensprung	Nebenhoden, Muskulatur Fettkeimlager, Subcutis
F 12	Männl. Frühgeburt, 43 cm SFL, Lebenszeit 7 Tage, Edwards-Syndrom (Trisomie 18), VSD mit Pulmonalstenose	Fettkeimlager Subcutis
F 13	Männl. Frühgeburt, rechn. 31. SSW, 45 cm SFL, Lebenszeit 19 Tage perinatale Hypoxie mit Hirnblutung	Muskulatur Fettkeimlager Subcutis Nebenhoden Corium

2.3. Tumoren

2.3.1. Maligne fibröse Histiozytome (T1-14)

T 1	Tumor Niere	
T 2	Tumor Bauchwand Lungenherde	männl. 55 J.
T 3	Tumor Volarseite Unterarm	weibl. 76 J.
T 4	Tumor Magenwand Ø 17 cm	männl. 48 J.
T 5	Tumor Handrücken 23 x 20 x 9 mm Verlauf:Rezidiv	weibl. 74 J.
T 6	Tumor rechter Unterarm 5 x 3 x 2,5 cm Verlauf: Rezidiv	weibl. 58 J.
T 7	Tumor 3 x 2 x 2 cm	männl. 39 J.
T 8	Tumor linke Thoraxseite	weibl. 65 J.
T 9	retroperitonealer Tumor 20 x 30 cm	weibl. 63 J.
T 10	Tumor im Beckenbereich	weibl. 68 J.
T 11	Tumor Bauchdecke Verlauf: Rezidiv	weibl. 80 J.
T 12	Tumor vom rechten Beckenkamm, 12 x 11 x 6 cm	männl. 36 J.
T 13	Tumor im Bicepsbereich	männl. 78 J.
T 14	Tumor in der Kniekehle, zwei ca. 6 cm große Knoten	weibl. 52 J.

2.3.2. Andere Sarkomarten (T 15-23)

				pathologisch-anatomische Diagnose
Synoviale Sarkome				
T 15	Tumor in der Leistenbeuge	weibl.	40 J.	synoviales Sarkom z. T. deutlich biphasisch
T 16	Tumor am Rücken 6 x 4 x 2 cm	männl.	39 J.	synoviales Sarkom
T 17	Tumor an der Beugeseite des Handgelenks	männl.	? J.	biphasisch gebautes synoviales Sarkom
Leiomyosarkome				
T 18	Tumor im Bereich einer Episiotomienarbe	weibl.	45 J.	Leiomyosarkom
T 19	Tumor in der Skapulagegend 7 - 8 cm Größe	männl.	60 J.	hochdifferenziertes Leiomyosarkom
T 20	Konglomerattumor von 20 cm Größe, mit Magen und Milz verbacken	weibl.	60 J.	Leiomyosarkom
Liposarkome				
T 21	Weichteiltumor am Oberschenkel	?	30 J.	myxoides Liposarkom
T 22	Tumor am Fußrücken 5 x 2,5 cm	weibl.	40 J.	Liposarkom, z. T. myxoid, z. T. pleomorph
T 23	retroperitonealer Tumor von 25 cm Größe	männl.	36 J.	hochdifferenziertes, fibrosiertes Liposarkom

2. Methoden

Die Immunperoxidase-Methode (Peroxidase-Antiperoxidase Methode)

Die von STERNBERGER et al. entwickelte Peroxidase-Antiperoxidase Methode (82,83) basiert auf folgenden immunhistochemischen Prinzipien(53):

Entparaffinierte Gewebeschnitte werden zunächst mit gelöstem Primärantikörper versetzt, der gegen das gesuchte Antigen im Gewebe gerichtet ist (im vorliegenden Fall gegen Lysozym bzw. gegen A1-ACT). Als "Brücke" wird dann ein spezifisch gegen die Globulin-Fraktion des Primärantikörpers gerichteter Antikörper dazugegeben ("Brücken-Antikörper" - von einer anderen Tierspezies als der Primärantikörper). Der folgende "Markierungsantikörper" ist ein gelöster Peroxidase-Antiperoxidase-Komplex von der selben Spezies wie der Primärantikörper. Er wird deshalb spezifisch vom Brückenantikörper gebunden. Im letzten Schritt wird die Reaktion sichtbar gemacht: dem Antikörper-gebundenen Enzym Peroxidase werden geeignete Substrate angeboten, die bei Oxidation mit H_2O_2 einen Farbumschlag durchmachen.

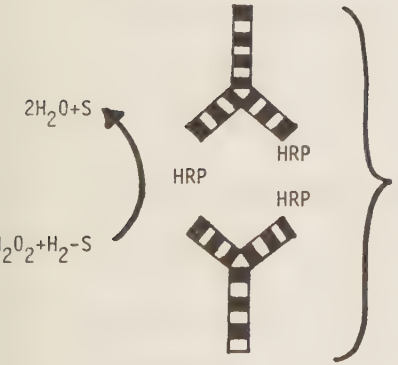
$$H_2O_2 + H_2\text{-}S \xrightarrow{\text{HRP}} 2H_2O + S$$

HRP horseradish Peroxidase oder Meerrettichperoxidase)

S = oxidiertes Substrat-Reagenz

Als Substrate für die Peroxidase werden Diaminobenzidin, 4-Chloro-1-naphtol, alpha-Naphtol-Pyronin und 3-Amino-9-Äthylcarbazol eingesetzt.

Ultrastrukturell hat der Peroxidase-Antiperoxidase-Komplex eine pentamere Struktur, die drei Moleküle Peroxidase für je zwei Immunglobulinmoleküle enthält(82).



Markierungsantikörper
(löslicher Peroxidase-Antiperoxidase Komplex aus HRP und Kaninchen-Anti-HRP-Immunoglobulin)

Brücken-Antikörper
(Ziegen-Antikaninchen-Immunoglobulin)

Primär-Antikörper
(Kaninchen anti-X)

X Gewebe-gebundenes Antigen

HRP (=horseradish peroxidase =Meerrettichperoxidase

S oxidiertes Substrat-Reagenz

In der vorliegenden Untersuchung wurde folgendermaßen vorgegangen:

In 10%iger Formalin-Lösung fixierte Paraffin-eingebettete Routineschnitte wurden entparaffiniert und die endogene Peroxidaseaktivität mit 7,5 % H_2O_2,2,28% Perjodsäure je 5 Minuten und Natrium-Borhydrid für 2 Minuten blockiert (13,68,41). Nicht spezifische Hintergrundfärbung, besonders von Kollagen und von reticulären Fasern wurde durch normales Ziegenserum in der Verdünnung 1:500 reduziert (32)(Firma Nordik, Dietzenbach).Kaninchen Anti-Human-Lysozym und Anti-Human-alpha-1-Antichymotrypsin wurden von Dako-Immunoglobulines von Kopenhagen/Dänemark bezogen(über Boehringer-Ingelheim Diagnostica GmbH, Garching/München),Peroxidase-markiertes Ziegen-anti-Kaninchen IgG von Miles Research Products GmbH, Frankfurt/Main. Beide Primär-Antikörper wurden 1:100 in PBS (phosphate buffered saline) verdünnt, Anti-Kaninchen IgG wurde 1:500 verdünnt. Als Substrat-Reagenz (Farbstoff) wurde 3-Amino-9-Äthylcarbazol (AEC) verwendet (34,78). Nach Entparaffinieren wurden die Schnitte routinemäßig für 15 Minuten mit 0,1% Pronase in PBS vorbehandelt (96). Pronasetyp vii und AEC wurden von Sigma GmbH Neubiberg/München bezogen.

Die beschriebene PAP-Methode stellt eine sehr sensible Technik dar und übertrifft in manchen Antigen-Antikörper Systemen die Sensibilität des Radioimmunoassays (66). Auch gegenüber der etwas früher von MASON et al. (54) entwickelten Immunoglobulin-Enzym Brücken Methode, die statt eines löslichen Peroxidase-Antiperoxidase Komplexes Antikörper gegen Peroxidase und freie Peroxidase verwendet, zeichnet sich die PAP-Methode durch eine wesentlich größere Sensibi-

lität aus (13).

Im Gegensatz zu Immunofluoreszenztechnik hat sie kaum mit Hintergrundfärbung zu kämpfen (22), kann beliebig lange aufbewahrt und unter dem Lichtmikroskop betrachtet werden. Bei Verwendung einer Kerngegenfärbung können gleichzeitig auch Zellstrukturen beurteilt werden, was besonders bei Tumoren wichtig ist.

Manche Gewebestrukturen wie Mallory's Hyalin zeigen eine gewisse Affinität zu Kaninchen PAP (84). Auch retikuläre Fasern und Kollagen binden häufig unspezifisch den PAP-Komplex (22).

Während Lysozym ohne Pronase-Vorbehandlung dargestellt werden kann, wird A1-ACT in Formaldehyd fixierten Paraffin-eingebetteten Schnitten nach Pronase-Vorbehandlung "demaskiert". Dadurch kann häufig auch die beschriebene Hintergrundfärbung durch unspezifische Bindung des PAP-Komplexes an Kollagen und retikuläre Fasern reduziert werden (43,69).

3. Semiquantitative Untersuchungen

Abgesehen von wenigen Ausnahmen (F1,F2,F3) wurde bei allen angeführten Geweben die Zellpopulation von je vier Gesichtsfeldern bei Objektivvergrößerung x100 (Ölimmersion) nach folgenden Kriterien ausgezählt:

1. Histiozyten: ovale, runde oder gelappte Kerne, ovales oder rundes Zytoplasma, xanthoid, fragliche Fettröpfchen.
2. Fibroblasten: ovale bis spindelförmige Kerne, prominente Nukleolen, ovales bis spindelförmiges Zytoplasma ; Kollagenfaserbildung

3. Primitive bzw. undifferenzierte mesenchymale Zellen: runde Kerne mit lichtmikroskopisch nicht oder kaum erkennbarem Zytoplasmasaum.

4. Anaplastische Zellen: offensichtlich neoplastische, meist große Zellen mit vollkommen unregelmäßig geformten Kernen und Zellgrenzen

5. Riesenzellen:

- zweikernige Riesenzellen, ähnlich Reed-Sternberg Zellen
- Riesenzellen vom Touton-Typ mit ringförmig angeordneten Kernen und umgebenden fein vakuolisiertem Zytoplasma
- Riesenzellen vom Osteoblastentyp mit zahlreichen unregelmäßig über die Zelle verteilten Kernen
- pleomorphe ("anaplastische") Riesenzellen

6. Endothelzellen

7. Perizyten: Blutgefäßen eng anliegende von Basalmembran umgebene fibroblastenähnliche Zellen

8. Leukozyten: Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und auch Plasmazellen

9. Fettzellen

10. mit Hilfe der Lichtmikroskopie nicht näher bestimmbare Zellen.

C Ergebnisse

Ausgewertet wurden bei fetalen Geweben 8211 Zellen, bei den erwachsenen Geweben 2627 Zellen und bei den MFH 9685 Zellen.
Dabei fanden sich 3371 (=41,1%) Histiozyten bei fetalen Geweben, 936 (=35,6%) Histiozyten bei erwachsenen Geweben und 6934 (=71,6%) Histiozyten bei MFH.
Ebenso wurden gezählt: 2987 (=36,4%) Fibrozyten bei fetalen Geweben, 1109 (=42,2%) Fibrozyten bei Geweben von Erwachsenen und 1178 (=12,2%) Fibrozyten bei MFH (Tab.1)

Tabelle 1: % Anteil der Zelltypen

	Fälle	Zellen	Histiozyten	Fibrozyten
fetal	22	8211	3371=41,1%	2987=36,4%
Erwachsene	13	2627	936=35,6%	1109=42,2%
MFH	14	9685	6934=71,6%	1178=12,2%

Bei Objektivvergrößerung 100 (Ölimmersion) wurden in fetalen Geweben pro Blickfeld im Durchschnitt 46,7 Zellen gezählt, darunter 19,2 Histiozyten und 21,9 Fibrozyten. Bei Geweben von Erwachsenen fanden sich in einem Blickfeld durchschnittlich 25,3 Zellen, darunter 9,0 Histiozyten und 10,7 Fibrozyten.
Die MFH hatten in einem Blickfeld durchschnittlich 86,5 Zellen mit 61,9 Histiozyten und 10,5 Fibrozyten (Tab.2).

Tabelle 2: Zelltypen pro Blickfeld

	Zellen pro Feld	Histiozyten pro Feld	Fibrozyten pro Feld
fetal	46,7	19,2	21,9
Erwachsene	25,3	9,0	10,7
MFH	86,5	61,9	10,5

Auch die als"Fibrozyten" eingestuften Zellen zeigten z. T. immunhistochemische Reaktionen wie Histiozyten. Bei 22 untersuchten fetalen Geweben fanden sich lysozymhaltige Histiozyten in 21 Fällen, lysozymhaltige Fibrozyten in 13 Fällen, A1-ACT-haltige Histiozyten 22 mal und A1-ACT-haltige Fibrozyten 21 mal.

Die 13 untersuchten Gewebe von Erwachsenen zeigten 12 mal lysozymhaltige Histiozyten, 7 mal lysozymhaltige Fibrozyten, 13 mal A1-ACT-haltige Histiozyten und 12 mal A1-ACT-haltige Fibrozyten. Lysozymhaltige Histiozyten ließen sich in 14 untersuchten MFH 10 mal nachweisen, lysozymhaltige Fibrozyten 4 mal, A1-ACT-haltige Histiozyten 14 mal und A1-ACT-haltige Fibrozyten 13 mal (Tab.3).

Tabelle 3: Zelltypen und immunhistochemische Reaktion

	Fälle	Lyso. Histioz.	Lyso. Fibroz.	A1-ACT Histioz.	A1-ACT Fibroz.
fetal	22	21	13	22	21
Erwachsene	13	12	7	13	12
MFH	14	10	4	14	13

In allen 3 untersuchten Gewebetypen (fetal, Erwachsene, MFH) war A1-ACT sowohl in histiozytären, als auch in fibroblastischen Zellen häufiger darstellbar, als Lysozym.
Histiozytäre, A1-ACT-haltige Zellen waren in allen 45 untersuchten Gewebeproben nachweisbar. In 22 untersuchten fetalen Geweben, in 13 Geweben von Erwachsenen und in 14 MFH fanden sich nur je einmal keine A1-ACT-haltige Fibrozyten. Dagegen war Lysozym häufig nicht nachweisbar: Bei 22 fetalen Geweben waren lysozymhaltige Fibrozyten nur 13 mal zu finden, bei 13 Geweben von Erwachsenen nur 7 mal und bei 14 MFH 4 mal.

Tabelle 4: Immunhistochemische Reaktionen der einzelnen untersuchten Fälle

	Lyso- Hist.	Lyso+ Hist.	Lyso- Fibr.	Lyso+ Fibr.	A1-ACT- Hist.	A1-ACT+ Hist.	A1-ACT- Fibr.	A1-ACT+ Fibr.
T1MFH	363	34	52	11	309	80	49	19
T2MFH	359	33	54	8	331	54	55	23
T3MFH	408	50	6	0	416	13	9	0
T4MFH	541	26	39	0	521	43	42	12
T5MFH	185	30	73	20	187	22	45	9
T6MFH	280	0	37	0	257	53	32	6
T7MFH	106	0	19	0	115	14	12	3
T8MFH	135	0	37	0	103	31	42	4
T9MFH	290	21	34	8	276	44	18	6
T10MFH	212	10	26	0	170	43	26	14
T11MFH	74	8	51	0	64	14	12	17
T12MFH	114	7	30	0	121	22	37	5
T13MFH	112	10	21	0	94	49	26	9
T14MFH	41	0	59	0	41	3	57	4
T 15 Synov.Sark.	373	0	36	0	344	13	53	1
" "	85	0	145	0	105	0	161	0
" "	69	0	250	0	78	0	232	0
T 18 Leiomyo Sa.	68	0	0	0	81	1	0	1
" "	120	0	0	0	115	0	0	0
" "	23	4	0	0	26	3	0	0
T 21 Liposarkom	122	0	30	0	121	4	30	0
"	270	7	38	1	269	5	33	0
"	28	1	10	1	22	7	8	0

	Lyso- Hist.	Lyso+ Hist.	Lyso- Fibro	Lyso+ Fibro	A1-ACT- Hist.	A1-ACT+ Hist.	A1-ACT- Fibro.	A1-ACT+ Fibro.
F 4 retroperitoneal	304	1	94	2	278	11	106	2
F 5 BG-Becken	63	5	52	0	60	4	56	1
F 6 retroperitoneal	64	10	42	0	64	11	36	5
F 7 oberes Mediastinum	48	1	59	1	36	8	44	5
F 8 Muskulatur	53	2	41	1	53	3	64	0
F 9 Fettkeimlager	112	8	37	1	97	8	53	2
F 9 Corium	44	2	115	1	39	4	105	3
F 9 Subcutis	49	1	58	0	30	8	40	6
F 9 Muskulatur	39	4	107	0	42	3	112	5
F10 Nebenhoden	102	4	89	0	111	5	91	2
F10 Corium	89	3	113	0	111	6	106	1
F11 Nebenhoden	94	7	107	2	96	5	105	3
F11 Muskulatur	30	4	27	1	26	3	36	1
F11 Fettkeimlager	86	9	44	3	70	4	47	1
F11 Subcutis	49	3	91	2	49	5	87	3
F12 Fettkeimlager	97	9	39	0	86	10	32	3
F12 Subcutis	32	0	26	0	30	13	22	2
F13 Corium	62	3	69	1	72	9	65	7
F13 Muskulatur	16	3	17	5	19	4	29	6
F13 Fettkeimlager	78	5	57	1	76	22	51	9
F13 Subcutis	43	5	49	2	34	3	37	5
F13 Nebenhoden	49	4	123	0	31	7	109	3
E 1 Corium	36	1	47	2	44	5	53	3
E 1 Omentum	28	6	14	1	22	4	15	2
E 1 Muskulatur	17	1	19	0	21	8	17	4
E 2 Omentum	16	4	15	0	22	8	16	0
E 3 Muskulatur	17	2	47	2	14	2	44	2
E 4 Nebenhoden	41	3	66	2	46	3	65	3
E 5 Nebenhoden	53	3	55	1	52	4	52	4
E 6 Corium	41	4	52	0	28	3	69	8
E 7 Nebenhoden	43	4	68	4	34	18	59	20
E 7 Muskulatur	41	2	41	0	48	9	34	9
E 7 Corium	43	7	44	0	40	10	33	8
E 7 Subcutis	14	0	22	0	11	3	22	6
E 8 Omentum	20	4	32	1	23	3	23	3

A1-ACT erweist sich als regelmäßiger Marker für die Zellen des MFH und des lockeren faserigen Bindegewebes. In keinem der drei untersuchten Gewebetypen fehlt es gänzlich. Insbesondere fanden sich neben A1-ACT-haltigen Histiozyten fast immer auch A1-ACT-haltige Fibrozyten.

In Tabelle 4 sind alle in den einzelnen Geweben gezählten Histiozyten und Fibrozyten aufgeführt, und in Tabelle 5 sind die in den einzelnen Fällen gezählten Zellen summiert.

Tabelle 5: Summe der markierten Zellen pro Gewebsart

	Lyso- Hist.	Lyso+ Hist.	Lyso- Fibro.	Lyso+ Fibro.	A1-ACT- Hist.	A1-ACT+ Hist.	A1-ACT- Fibro.	A1-ACT+ Fibro.
Fetal	1603	99	1456	23	1510	156	1433	75
Erwachsene	410	41	522	13	405	80	502	72
MFH	3220	229	538	47	3005	485	462	13

Tabelle 6: Verhältnis der markierten zu den negativen Zellen

	Lyso -/+ Histioz.	Lyso -/+ Fibroz.	A1-ACT -/+ Histioz.	A1-ACT -/+ Fibroz.
Fetal	16,19:1	63,3:1	9,67:1	19,10:1
Erwachsene	10:1	40,15:1	5,06:1	6,97:1
MFH	14,06:1	11,44:1	6,19:1	3,52:1

In Tabelle 6 ist das Verhältnis von Lysozym- bzw. A1-ACT-haltigen Histiozyten und Fibrozyten zu den Zellen aufgeführt, in denen diese Enzyme nicht darstellbar sind.

Wie Tabelle 6 zeigt, besteht gute Übereinstimmung zwischen MFH und dem erwachsenen lockeren faserigen Bindegewebe hinsichtlich des Anteils A1-ACT-haltiger Histiozyten. Diese Übereinstimmung ist weniger deutlich zwischen MFH und fetalem Bindegwebe.

In der Lysozym-Reaktion fällt auf, daß erstaunlich viele neoplastische Fibrozyten die Fähigkeit zur Lysozymsynthese besitzen, wogegen im fetalen Bindegwebe nur sehr wenige Fibrozyten Lysozym synthetisieren.

Das reife lockere faserige Bindegewebe nimmt eine Mittelstellung zwischen diesen beiden Extremen ein.

Aus dieser Übereinstimmung der MFH mit dem lockeren faserigen Bindegwebe Erwachsener in Bezug auf das zahlenmäßige Verhältnis von Fibroblasten und Histiozyten und deren Enzymausstattung kann auf einen Ursprung des MFH im reifen lockeren faserigen Bindegewebe, also von einem Tumorfeld mit mehreren Zellinien, geschlossen werden.

Eine einzelne angenommene Ursprungszelle des Tumors müßte sich in einem kaum anzunehmenden, genau am lockeren faserigen Bindegewebe angelehnten relativen Verhältnis zu histiozytären und fibroblastischen Zellen, einschließlich deren relativer Enzymausstattung differenzieren.

Im Umfeld von Nekrosen können alle möglichen Zellen, bzw. Tumorzellen eine positive Reaktion mit Lysozym und/oder A1-ACT aufweisen. Diese Markierungen sind offensichtlich Ausdruck regressiver Zellveränderungen (59,60).

Jedoch auch in einem Teil der synovialen Sarkome und Leiomyosarkome kommen einzelne Lysozym- bzw. A1-ACT-haltige intakte Zellen vor. In allen Fällen weisen diese Sarkome jedoch ein wesentlich anderes Zell- und Enzymmuster auf, als das lockere faserige Bindegewebe oder das typische maligne fibröse Histiozytom.
Lediglich ein Teil der untersuchten Liposarkome scheint jedoch in seiner zellulären und enzymatischen Ausstattung dem lockeren faserigen Bindegewebe nicht fernzustehen.
Über die Rolle der primitiven oder undifferenzierten mesenchymalen Zellen ist mit der hier angewandten Methode keine Aussage möglich. Erwähnenswert ist immerhin, daß sie im Bindegewebe Erwachsener auftreten und auch bei anderen histiozytären Erkrankungen zu beobachten sind, und z.T. als Vorstufe der Histiozyten angesehen werden (44,58).

D. Diskussion

Die Angaben in der Literatur über den Nachweis von Lysozym und A1-ACT in Histiozyten und in MFH sind z. T. widersprüchlich:

Lysozym wurde zuerst von Sir Alexander FLEMING als bakteriolytisches Enzym in Geweben und Sekreten beschrieben: das Synonym "Muramidase" entstand, als bekannt wurde, daß Lysozym auf Muraminsäure-artige Bindungen in der Bakterienwand einwirkt (12).

Der beschriebene immunhistochemische Lysozymnachweis gilt als hochspezifische und sensible Färbung, die an routinemäßig verarbeitetem Gewebe durchgeführt werden kann (77).

Lysozym konnten PERMANETTER und MEISTER (74) damit in Makrophagen, in von Kupffer'schen Sternzellen der Leber, aber auch in zahlreichen epithelialen Geweben nachweisen, wie in exokrinem Pankreas, in den Antrumdrüsen des Magens, in serösen Bronchusdrüsen, in den Brunner'schen Drüsen des Duodenums und in Paneth'schen Körnerzellen, z. T. auch im Epithel der proximalen Tubuli in den Nieren.

Die selben Autoren fanden Lysozym in etwa der Hälfte der untersuchten MFH und in den meisten malignen Histiozytosen sowie in zwei von fünf untersuchten endometrialen Carcinomen.

Die Angaben über den Nachweis von Lysozym in MFH schwanken außerordentlich:

BURGDORF et al. (12) fanden in ihren fünf untersuchten MFH vom "fibrösen" Typ in der Haut kein Lysozym.

DU BOULAY (28) fand in 23 untersuchten MFH tiefer Weichteile 3 mal Lysozym, im Dermatofibrosarcoma protuberans (6 Fälle) und in Der-

matofibromen (22 Fälle) konnte er kein Lysozym nachweisen. MEISTER und NATHRATH (59,60,69) fanden unter 35 MFH 10 mal Lysozym mit starker Reaktion in 4 Fällen und mäßiger Reaktion in 12 Fällen. Lysozym ließ sich in Histiozyten und in fibroblastenähnlichen spindeligen Zellen nachweisen. BROOKS (10) sowie BOROWITZ und CROKER (11) konnten kein Lysozym in MFH nachweisen.

KINDBLOM et al. (48) fanden 3 von 22 pleomorphen MFH, eines von 5 storiformen MFH und keines von 4 myxoiden MFH positiv für Lysozym. Positive Reaktion gaben dabei mononukleäre histiozytenähnliche und plumpe spindelige Zellen. Lysozym lag dabei in allen 4 untersuchten cutanen fibrösen Histiozytomen, in einem von 4 cutanen atypischen Fibroxanthomen und in 3 Fällen von vier untersuchten Dermatofibromae protuberantes vor. Im hier untersuchten Material war kein Lysozym in 10 von 14 MFH nachweisbar. In fibroblastischen Zellen war die Reaktion jedoch nur in 4 von 14 Fällen positiv.

Im lockeren faserigen Bindegewebe Erwachsener war Lysozym unter 13 untersuchten Geweben einmal nicht nachweisbar; fibroblastische Lysozym-produzierende Zellen traten jedoch nur in 7 der 13 untersuchten Gewebe auf (vergl. Tabelle 1 b). Ähnlich bei embryonalen und fetalen Geweben: Lysozym unter 22 untersuchten Geweben einmal nicht nachweisbar; fibroblastische Lysozym-haltige Zellen traten in 14 von 22 Fällen auf. Vergleichbare Untersuchungen am regelrechten Bindegewebe sind in der zur Verfügung stehenden Literatur nicht bekannt.

Während allgemein anerkannt ist, daß nicht-granulozytäre mesenchymale Zellen mit intrazellulär nachweisbarem Lysozym Histiozyten

sind, kann andererseits angenommen werden, daß manche Histiozyten wegen ihrer besonderen. z. B. lokalen Eigenschaften, ihres funktionellen Status oder im Rahmen einer malignen Dedifferenzierung kein Lysozym enthalten. Gewebemakrophagen der Lungen, obwohl phagozytisch aktiv, ergeben keine (55) oder nur schwach positive (50) Reaktion.
PINKUS und SAID (54) fanden in den Makrophagen der Pulpastränge in der Milz, in Sinusendothelien der Milz und der Lymphknoten und in Makrophagen in Follikelzentren von Milz und Lymphknoten nur wenig oder kein Lysozym. Dagegen war intrazelluläres Lysozym in epitheloiden Histiozyten bei Toxoplasmose-Lymphadenitis und bei granulomatösen Entzündungen gut erkennbar.
PERMANETTER und MEISTER (74) fanden Lysozym in Epitheloidzellen und Riesenzellen in Granulomen (Tuberkulose, Sarkoidose) aber nur in wenigen Epitheloidzellhaufen bei Piringer'scher Lymphadenitis in Lymphknoten, nicht jedoch in dentrischen und interm digitierenden Retikulumzellen.
YAMASHITA et al (98) haben gezeigt, daß Epitheloidzellen und Riesenzellen in Granulomen bei Tuberkulose, Sarkoidose und Morbus CROHN stark positiv reagieren, wogegen ähnliche Zellen in Fremdkörpergranulomen nicht oder nur schwach positiv reagieren.
Die selben Autoren konnten nachweisen, daß Granulome bei lepromatöser Lepra reich an Lysozym sind, wogegen solche bei tuberkulöser Lepra kein Lysozym enthalten.
MENDELSOHN et al.(61) haben mehrere Fälle von maligner Histiozytose untersucht und gefunden, daß die gering differenzierten neoplastischen Histiozyten kein Lysozym enthalten, wogegen die höher differenzierten Lysozym aufweisen.

Interessant sind besonders Beobachtungen von BURGDORF et al. (12) bei der Histiozytose X. Sie fanden Lysozym in den runden, das mikroskopische Bild beherrschenden Zellen. Die größeren, für die Histiozytose X typischen Zellen mit gekerbten Kernen waren im allgemeinen negativ. Es sind jedoch gerade diese Zellen, die die Birbeck'schen oder Langerhans'schen Granula enthalten.

Die Untersuchungen über A1-ACT sind weit weniger häufig:

PERMANETTER und MEISTER (74) fanden A1-ACT zusammen mit Lysozym in Makrophagen, in Kupffer'schen Sternzellen, in Antrumdrüsen des Magens, in serösen Bronchusdrüsen, z. T. im Epithel der proximalen Tubuli der Nieren, ebenso bei etwa der Hälfte der fibrösen Histiozytome und in der Mehrzahl der malignen Histiozytosen. Auch Epitheloidzellen und Riesenzellen in Granulomen bei Tuberkulose und Sarkoidose sowie ein kleiner Teil der Epitheloidzellhaufen bei Piringer'scher Lymphadenitis waren Lysozym und A1-ACT positiv.

A1-ACT allein konnte in Hepatozyten und im Gallengangsepithel nachgewiesen werden, in Prostatadrüsen, im Gangsystem der Mammae, im Epithel der Dünndarmvilli, in den Sammelrohren der Nieren und meist auch im Epithel der proximalen Tubuli.

A1-ACT allein fand sich weiterhin in Prostatacarcinomen (gut und weniger differenziert) in duktalen Carcinomen und Fibroadenomen der Mamma, in Nierenkarzinomen, im pleomorphen Adenom und im Cystadenolymphom der Parotis, in einem undifferenzierten Schilddrüsencarcinom, in zwei pleomorphzelligen Plattenepithelcarcinomen (Spindelzelltyp) und in Urothelcarcinomen (2 von 6 Fällen).

Aus diesen Untersuchungen kann man schließen, daß Lysozym spezi-

fischer reagiert und die Fähigkeit, Lysozym zu synthetisieren, in Tumorzellen schneller verloren geht, als die Fähigkeit zur A1-ACT-Synthese. Manche Tumoren scheinen sogar die Fähigkeit zur A1-ACT-Synthese zu erlangen, wo sie im entsprechenden normalen Gewebe nicht nachzuweisen ist (pleomorphzellige Plattenepithelcarcinome und Schilddrüsencarcinom). Der Grpßteil der untersuchten epithelialen Tumoren behielt die Fähigkeit des entsprechenden normalen Gewebes, A1-ACT zu synthetisieren.

A1-ACT konnten mehrere Untersucher im Gegensatz zu Lysozym in den meisten oder gar allen MFH nachweisen:

DU BOULAY (28) fand in allen 23 untersuchten MFH A1-ACT. 3 von 6 untersuchten Fällen von Dermatofibrosarcoma protuberans waren a1-ACT-positiv, bei den Dermatofibromen nur 6 von 22.

Nach BROOKS(10) waren in 8 von 9 untersuchten MFH zahlreiche Zellen, vorwiegend Tumorriesenzellen, positiv markiert, nach MEISTER et al. (74) in 26 von 35 MFH.

Im hier untersuchten Material war a1-ACT in allen Fällen nachweisbar. Unter 14 MFH fanden sich in einem vorwiegend rundzelligen Tumor keine fibroblastischen A1-ACT-haltigen Zellen.

Bei den Geweben von Erwachsenen waren immer A1-ACT-synthetisierende Zellen zu erkennen, unter 13 Gewebeproben fand sich eines ohne fibroblastische A1-ACT-positive Zellen. Im lockeren faserigen Bindegewebe von Feten waren im das Enzym produzierende Zellen zu sehen, unter 22 Fällen einmal keine fibroblastischen Zellen mit A1-ACT. Die untersuchten Gewebe der Embryos von 1 bis 1,4 cm Größe (F1,F2,F3) sind hier nicht mitgezählt.

Lysozym und A1-ACT-haltige Zellen sind relativ früh nachweisbar, so

waren z. B. in einem Embryo von 1,4 cm Länge beide Enzyme erkennbar! Die markierten Zellen sind jedoch mit den hier zur Verfügung stehenden Methoden nicht sicher dem lockeren faserigen Bindegewebe zuzuordnen.

Das lockere faserige Bindegwebe ist im ganzen Körper weit verbreitet, liegt als interstitielles Gewebe zwischen Organen und Organteilen, zwischen Muskeln und Muskelfaserbündeln und begleitet Nerven und Gefäße. Es liefert das Stroma mancher Organe (Hoden, Nieren, Leber), bildet die weichen Hirnhäute, das Stratum papillare des Coriums, die Tela subcutanea und submucosa mancher Schleimhäute.

Funktionell ist es ein Stütz- und Füllgewebe und hat häufig die Aufgabe einer Verschiebeschicht. So können sich Muskeln und Muskelfaserbündel gegeneinander verschieben, die Haut gegen die Unterlage und die Schleimhaut des Darmes gegen die Muskularis. Durch lockere Bindegewebszüge wird der Eingeweidestrang des Halses verschieblich in den Körper eingebaut. Dieses dreidimensionale Fachwerk aus an und für sich undehnbaren kollagenen Fasern geht bei Anspannung zunächst aus dem gewellten in den gestreckten Zustand über mit gegeneinander verschieblichen Kreuzungswinkeln (Scherengitterprinzip). Die eingefügten elastischen Fasern stellen nach dem Aufhören der Krafteinwirkung wieder die Ausgangslage her.

In der Rindenzone des Ovars ist das faserige Bindegewebe besonders reich an spindelförmigen Zellen (=spinozelluläres Bindegewebe).

Oft hat das faserige Bindegewebe einen Schichtenbau (=lamelläres Bindegewebe)z.B. in der Subcutis und in manchen Muskelfascien. Dieser Lamellenbau wird besonders bei Einlagerung ödematöser Flüssigkeit deutlich.

Eine weitere besondere Anordnung hat das lockere faserige Bindege-

webe im großen und im kleinen Netz: Miteinander anastomosierende Balken aus faserigem Bindegewebe bilden ein Netzwerk aus schmäleren oder breiteren Bündeln von kollagenen Fasern - areoläres oder netzförmiges Bindegewebe. Die Trabekel enthalten elastische Netze, sie sind von einem argyophilen Fasergitter umsponnen. Dickere Fasern führen Blutgefäße, die häufig von Fettgewebe und freien Zellen umgeben sind. An zellulären Elementen sind im lockeren faserigen Bindegewebe vorwiegend anzutreffen:
Fibroblasten, Fibrozyten, Plasmazellen, Lymphozyten, Mastzellen, Perizyten und Histiozyten (11,56,57).
Ober die Herkunft der "ruhenden Wanderzellen" (=Histiozyten) des lockeren Bindegewebes besteht seit der Einführung des Begriffes durch MAXIMOW im Jahre 1906 (98) keine vollkommene Einigkeit.
MAXIMOW äußerte die Ansicht, ruhende Wanderzellen entstünden z. T. direkt aus dem embryonalen Mesenchym während des ganzen Lebens. Es könnten aber auch neue ruhende Wanderzellen aus aktiven lymphozytoiden oder monozytoiden haematogenen oder histiogenen Wanderzellen entstehen (57), was durch neuere Arbeiten bestätigt wird (1,7,9,19,25,31,88).

Untersucht wurden in neuerer Zeit vorwiegend die Makrophagen der Pleura, des Peritoneums, die von Kupffer'schen Sternzellen und die Alveolarmakrophagen. Dabei scheint sich herauszukristallisieren, daß eine ortsständige Population von Gewebemakrophagen existiert (31), bei entzündlichen Vorgängen finden sich jedoch im Exsudat

vorwiegend aus dem Blut stammende Monozyten, die durch ihre zelluläre Peroxidaseverteilung von den ortsständigen Zellen unterschieden werden können (17,31). Epitheloid- und Riesenzellen entstehen ausschließlich aus Monozyten und nicht aus ortsständigen Makrophagen.

Über Ätiologie und Verhältnis von Monozyten zu Tumorzellen in histiozytären Neoplasien (z. B. MFH) ist wenig bekannt.

Mehrere Untersucher haben MFH z. B. nach Bestrahlung wegen Mammakarzinom, Retinoblastom, Morbus Hodgkin und multiplem Myelom beobachtet (4,35,95). Dabei traten die MFH nach mehreren Jahren im bestrahlten Gebiet auf. ENZINGER nimmt an, daß mehrere Beobachtungen von pleomorphen Sarkomen vermutlich MFH entsprechen (24).

Intraossäre MFH sind in den vorbestehenden Knocheninfarkten beobachtet worden (64,73,65).Einzelne MFH sind in Patienten vorgekommen, die Phenoxysäuren ausgesetzt waren. Eine direkte kausale Reaktion ließ sich jedoch hier nicht nachweisen(25). Etwa 10 % der Patienten mit MFH haben oder entwickeln später einen weiteren Tumor (24). Diese Beobachtung wird jedoch wegen des meist fortgeschrittenen Alters der Patienten und des allgemein angenommenen erhöhten Risikos zu einem ersten Neoplasma noch ein Zweites zu bekommen, für statistisch nicht bedeutsam gehalten(24).

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Tumoren war über mögliche ätiologische Faktoren nichts zu erfahren, wobei die klinischen Angaben häufig sehr spärlich waren.

Experimentell konnte der Tumor bei Tieren mit Tee-Extrakten (47) sowie mit SV 40 Virus-transformierten Makrophagen erzeugt werden (99).

THOMAS et al. (87)konnte bei Ratten nachweisen, daß Sarkome nach Applikation chemischer Karzinogene im hochvaskularisierten Granulationsgewebe entstehen, wogegen nach subcutaner Implantation makromolekularer Fremdkörper (z. B. Ploystyrole, Polyurethane, Polyvinychlorid) diese Tumoren im zellarmen Narbengewebe auftreten. Diese Befunde könnten mit der Beobachtung im Zusammenhang stehen, daß sich cutane Histiozytome offensichtlich aus einer anderen Zellpopulation rekrutieren, als diejenigen tieferer Schichten. So läßt sich in cutanen Histiozytomen meist weder Lysozym noch A1-ACT nachweisen (12,28) und sie nehmen typischerweise einen wesentlich günstigeren Verlauf (38).

Elektronenmikroskopisch lassen sich im MFH neben Riesenzellen mindestens drei Zelltypen unterscheiden (3,30,45).

1. fibroblastische Zellen haben längliche Kerne, prominente Nukleolen und reichlich Lamellen des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Einige Zellen haben gebuchtete Kerne und unter der Zellmembran feine Aktin-ähnliche Filamente (15). sie stehen damit den "Myofibroblasten" nahe, die auch unter zahlreichen anderen Bedingungen gefunden werden. Sie sind vermutlich kein in Richtung glatter Muskulatur spezifisch differenzierter Zelltyp, sondern stellen einen funktionellen Zustand dar, der mit Zellbewegungen in Verbindung steht (33).

2. histiozytäre Zellen dagegen haben ovale oder geklappte Kerne, Zytoplasmafortsätze, prominente Golgizonen sowie zahlreiche Lyso-

somen, Phagosomen und Fettröpfchen. Perinukleär findet sich manchmal filamentöses Material.

3. primitive mesenchymale Zellen haben einen schmalen Zytoplasmasaum, in dem sich außer wenigen freien Ribosomen kaum Organellen finden. Die Dokumentation dieser Zellgruppe hat in letzter Zeit ein Umdenken im Verständnis dieses Tumors bewirkt. Der Histiozyt ist nicht mehr allgemein als Ursprungszelle dieses Tumors anerkannt, viele Untersucher glauben dagegen, es sei die beschriebene primitive mesenchymale Zelle, die sich einerseits in histiozytärer, andererseits in fibroblastischer Richtung differenziere (95). Die Frage, ob diese beiden Differenzierungsrichtungen als zwei parallele Zellreihen betrachtet werden sollen oder nur als "morphologische Varianten" derselben Zellreihe, bleibt auch so unbeantwortet (85). Überdies ist nicht klar, bis zu welchem Grade diese Zellen histiozytäre Differenzierung zeigen. Obwohl sie in Gewebekulturen phagozytieren und ultrastrukturell Histiozyten ähneln, fehlen ihnen Langerhans'sche Granula, die in anderen histiozytären Proliferationen, wie bei der Histiozytose typischerweise gefunden werden (39,75). Da jedoch Langerhans'sche Granula nicht immer in normalen Histiozyten gefunden werden (83), könnten sie ebenso wie Aktinfilamente nur einen funktionellen Status repräsentieren (89), eventuell in Verbindung mit Phagozytose oder "Antigen-Verpackung".
HAJDU (38) fand daneben in histiozytischen und pleomorphen fibrösen Histiozytomen zweikernige Reed-Sternberg-Zellen-ähnliche Histiozyten, besonders in myxoiden Arealen mit kurzen spindeligen Zellen und gut vaskularisiertem Hintergrund.

Riesenzellen vom Epulis- oder Fremdkörpertyp fand er vorwiegend in histiozytischen fibrösen Histiozytomen, Touton-Riesenzellen und pleomorphe Riesenzellen vorwiegend in pleomorphen fibrösen Histiozytomen.
Die untersuchten MFH wurden nach der von ENZINGER vorgeschlagenen Einteilung klassifiziert (22,24).

1. storiform-pleomorpher Typ: Er bietet ein sehr variables, morphologisches Bild und zeigt häufig Übergänge von storiformen zu pleomorphen Anteilen. In seiner klassischen Form besteht der Tumor aus plumpen spindeligen Zellen, die in kurzen Bündeln in Wagenrad- oder storiformem Muster um schlitzförmige Gefäße angeordnet sind. Die spindeligen Zellen sind gut differenziert und ähneln Fibroblasten. Die Tumoren erinnern an das Dermatofibrosarcoma protuberans, unterscheiden sich jedoch davon durch ihr weniger deutlich ausgeprägtes storiformes Muster und bisweilen eingestreute plumpe histiozytäre Zellen, häufige, z. T. atypische Kernteilungsfiguren und sekundäre Elemente, wie Xanthomzellen und eine mäßige Anzahl von chronischen Entzündungszellen.
Bei den meisten Tumoren dieses Typs überwiegen jedoch die pleomorphen Anteile mit plumperen, fibroblastischen Zellen und einer größeren Anzahl runder histiozytärer Zellen, die unregelmäßig verteilt sind, ohne besondere Orientierung zu Gefäßen. Pleomorphismus und mitotische Aktivität treten mehr in den Vordergrund. Ein weiteres Charakteristikum dieser Anteile sind Riesenzellen mit multiplen hyperchromatischen Kernen. Die intensive Eosinophilie ihres Zytoplasmas erinnert häufig an Myoblasten; mit Spezialfärbungen lassen sich aber keine Myofibrillen nachweisen. Kleine Tröpfchen Neutral-

fett oder aus PAS-positivem Material kommen in mononukleären Zellen, vor allem aber in Riesenzellen vor. Das Stroma besteht üblicherweise aus feinen Kollagenfasern, die die einzelnen Zellen umscheiden. Bisweilen kommt es zu einer ausgeprägten Kollagenisierung mit weit auseinander liegenden Tumorzellen.

2. myxoider Typ: Diese Form des MFH enthält myxoide Anteile in Verbindung mit zelldichten Arealen, die von den üblichen Formen des MFH nicht zu unterscheiden sind (94). Mindestens die Hälfte eines Tumors sollte myxoid erscheinen, bevor es als myxoide Variante bezeichnet wird. Die myxoiden Anteile erscheinen entweder als kleine Herde, die ohne scharfe Grenze in zellreiche Areale übergehen oder als große Gebiete, die unvermittelt an zellreiche Areale grenzen. Qualitativ entsprechen die myxoiden Zonen den zellreichen. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen durch die interstitielle Ansammlung von Hyaluronidase-sensitiven sauren Mukopolysacchariden. Als Folge davon tritt das storiforme Muster in den Hintergrund, während die Vaskularisation deutlicher in Erscheinung tritt. In beiden Anteilen des Tumors reicht das Spektrum von gut differenzierten Fibroblasten zu pleomorphen Zellen mit mitotischer Aktivität und Vielkernigkeit. In den myxoiden Anteilen treten z. T. Zellen mit groben zytoplasmatischen Vakuolen auf, die an Lipoblasten erinnern, jedoch vorwiegend saure Muzine statt Neutralfett enthalten.

3. Der Riesenzelltyp, auch maligner Riesenzelltumor des Weichgewebes genannt (36) ist ein multinodulärer Tumor, der aus Histiozyten

Fibroblasten, und Osteoklasten-ähnlichen Riesenzellen zusammengesetzt ist. Dichte fibröse Bänder mit Blutgefäßen umscheiden die Tumorknoten, die häufig nekrotisch und haemorrhagisch sind.

Wie in anderen fibrohistiozytären Tumoren, wechselt der relative Anteil der drei Zelltypen. In den meisten Tumoren sind alle drei Zelltypen unregelmäßig verteilt, die Fibroblasten betont an der Knotenperipherie. Die Fibroblasten und Histiozyten entsprechen denen anderer MFH, sie weisen Pleomorphismen und mitotische Aktivität auf und enthalten häufig ingestiertes Material, wie Lipid und Haemosiderin. Das Kennzeichen dieses Tumortyps sind die Riesenzellen, die normalen Osteoklasten ähneln. Man trifft sie jedoch nicht in Verbindung mit Osteoid an, vielmehr sind sie eng mit histiozytären Zellen assoziiert, sodaß man annehmen kann, daß sie durch Fusion oder amitotische Teilung aus diesen mononukleären Vorläuferzellen entstehen. Die Riesenzellen haben ein breites, eosinophiles Cytoplasma mit zahlreichen kleinen uniformen Kernen. Phagozytische Vakuolen und Asteroid-Körperchen sind bisweilen anzutreffen.

In etwa 50% der Fälle trifft man auf Osteoid oder reifen Knochen, gewöhnlich an der Peripherie der Tumorknoten. Das knöcherne Material scheint von neoplastischen Zellen gebildet zu werden.

Dabei erhebt sich die Frage, ob es sich um einen Tumor des knochenbildenden Mesenchyms handelt. Ultrastrukturelle Studien haben z. T. Zellpopulationen wie bei anderen MFH gefunden (2), z. T. entsprachen die Zellen jedoch auch primitiven Osteoblasten oder Chondroblasten (37). ENZINGER und WEISS glauben, daß dieser Tumor mehr mit den übrigen MFH gemeinsam hat und klassifizieren ihn als

Riesenzellform des MFH, solange das Osteoid focal abgelagert ist. Wenn das Osteoid im Vordergrund steht, halten sie die Diagnose eines extraossären Osteosarkoms für gerechtfertigt. Eine enge histiogenetische Verwandtschaft vielleicht auch nur unterschiedliche Ausreifungsgrade des selben Tumors werden angenommen (24)

4. Der entzündliche Typ: OBERLING (71) hat bereits 1935 eine komplette Beschreibung dieses Tumors geliefert. Er hielt ihn nicht für einen malignen Tumor, sondern für eine Variante der Hand-Schüler-Christian'schen Krankheit und gab ihm den Namen "Retroperitoneales Xanthogranulom". Leider wurde dieser Begriff seit Oberlings früher Beschreibung für viele Xanthomzellen enthaltende retroperitoneale Prozesse verwandt,wie z. B. retroperitoneale Fibrose und xanthogranulomatöse Pyelonephritis. Es scheint jedoch klar, daß die gleichen Tumoren bisweilen außerhalb des Retroperitoneums vorkommen und daß sie selten metastasieren. In Anlehnung an KYRIAKOS und KEMPSON (52) nennen ENZINGER und WEISS diesen Tumor entzündliches malignes fibröses Histiozytom (24) Diese Bezeichnung ist in mancher Hinsicht irreführend. Das entscheidende Charakteristikum dieses Tumors ist die Xanthomzelle, ihr Überwiegen führt zur Diagnose. Entzündungszellen sind sekundär,und zahlreiche Entzündungszellen sind auch in anderen Formen des MFH anzutreffen.

Typischerweise besteht der Tumor aus Schichten histiozytärer und entzündlicher Zellen in einem Stroma aus hyalinem Material mit wenig Kollagen. Wegen deutlicher zytoplasmatischer Lipidablagerungen erscheint der Großteil der Histiozyten xanthomatös. Mitunter sind Zellen mit wenig Lipid anzutreffen, die histiozytären Zellen in anderen MFH ähneln.Obwohl man fast immer Xanthomzellen mit deutlichen Atypien und mitotischer Aktivität finden kann, können auch größere

Areale mit kaum atypischen Xanthomzellen mit pyknotischen Kernen die Diagnose erschweren. Vielkernige Histiozyten und Xanthomzellen sind nicht unüblich, auch hier wechselt das Bild von benigne und maligne erscheinenden Zellen. Die entzündliche Komponente ist meist deutlich. Akute und chronische Entzündungszellen sind anzutreffen, die akuten stehen meist im Vordergrund. Übergänge in spindelige Areale mit faszikulärem oder sogar storiformen Wachstum sind häufig und können die Diagnose erleichtern.

5. Der angiomatöse Typ ist ein vor kurzem beschriebener seltener Tumor (33) in der Hypodermis oder Subcutis vorwiegend junger Personen. Offensichtlich sind hier Charakteristika fibrohistiozytärer und vaskulärer Neoplasmen vereint, mit irregulären soliden Massen histiozytenähnlicher Zellen, zystischen Arealen mit Haemorrhagien und chronischer Entzündung. Die histiozytären Zellen sind im allgemeinen uniform, einzelne vielkernige Zellen kommen vor. Auffallend sind multifokale Haemorrhagien mit Ausbildung zystenartiger Hohlräume. Obwohl diese Hohlräume Gefäßen ähnlich sehen, sind sie nicht von Endothel ausgekleidet, sondern von in Schichten gelagerten Histiozyten.
Unter den hier untersuchten 12 MFH der Weichgewebe konnten fünf dem storiformen- pleomorphen Typ, vier dem myxoiden und drei dem entzündlichen Typ zugeordnet werden.

T 2 entzündlich

T 3 myxoid

T 5 entzündlich

T 6 storiform-pleomorph

T 7 myxoid

T 8 storiform-pleomorph

T 9 entzündlich

T 10 storiform-pleomorph

T 11 myxoid

T 12 myxoid

T 13 storiform-pleomorph

T 14 storiform-pleomorph

Das MFH wird klassischerweise als Weichgewebstumor definiert. Wegen des ubiquitären Vorkommens der Histiozyten und des lockeren faserigen Bindegewebes kann erweitert werden, daß ähnliche Tumoren auch in anderen Organen vorkommen, vor allem im Knochen (18,26,27,44, 64,65,70,80), aber auch in der Conjunctiva und im Ziliarkörper (20), im Larynx (14), intrakranial (35), in der Maxilla (31), in der Vulva (40) und in der Niere (51) wurden MFH beschrieben.

Unter den hier untersuchten 14 MFH war ein MFH der Niere (T1) und ein MFH der Magenwand (T4).
Bei dem Nierentumor handelt es sich um einen zelldichten polymorphen Tumor mit Riesenzellen und Lysozym- und A1-ACT-haltigen Zellen, im Verhältnis zum Durchschnitt haben hier relativ viele Tumorzellen die Fähigkeit zur Lysozym- und A1-ACT-Bildung beibehalten (vergl. Tab. 4 T I), jedoch liegen mehrere MFH der Weichgewebe im selben Bereich.
Der Tumor in der Magenwand (T4) ist ein gut vaskularisierter Tumor

mit Xanthomzellen und fleckigen Nekrosen, entsprechend dem entzündlichen Typ des MFH. Die Verhältniszahlen für A1-ACT entsprechen in etwa dem Durchschnitt der MFH, wogegen relativ wenige neoplastische Zellen Lysozym produzieren (vergl. Tab 4, T 4).
Die untersuchten MFH der Niere und der Magenwand entsprechen somit weitgehend in ihrer zellulären Zusammensetzung und in ihrem Enzymgehalt den untersuchten MFH der Weichgewebe.

Unter den drei untersuchten synovialen Sarkomen (T15,16,17) finden sich in einem (T15) relativ zahlreiche A1-ACT-haltige rundkernige Zellen (Vergl. Tab. T 15,IVa,b) entsprechend Synovialis-A Zellen. In den Tabellen der synovialen Sarkome steht "histiozytär" für Synovialis-A und "fibroblastisch" für Synovialis B. Dieser Befund steht im Gegensatz zu denen von DU BOULAY (28), der ebenfalls drei synoviale Sarkome untersuchte und in keinem Fall A1-ACT fand. Bei den positiv markierten Zellen handelt es sich im vorliegenden Fall offensichtlich um im Gewebsverband liegende Tumorzellen und nicht um reaktive Histiozyten. Diese Beobachtung könnte im Zusammenhang stehen mit der bekannten Fähigkeit zur Phagozytose, insbesondere der histiozytenähnlichen Synovialis-A Zellen.

Ähnliche Verhältnisse liegen bei den Leiomyosarkomen vor:
DU BOULAY (28) fand bei vier untersuchten Tumoren weder Lysozym noch A1-ACT. In einem der hier untersuchten Sarkome (T18) fanden sich vereinzelt offensichtlich neoplastische A1-ACT-haltige Zellen

(vergl. Tab. 4 Einstufung der Zellen als "histiozytär" bzw. "fibroblastär"). Es muß jedoch angenommen werden, daß es sich hierbei um neoplastische glatte Muskelzellen handelt. Der Tumor T 20, ein typischer glatter Muskeltumor der Magenwand, enthält sogar sehr zahlreiche A1-ACT haltige und einzelne Lysozym-haltige neoplastische Zellen. Offensichtlich erwerben verschiedene Tumoren im Laufe ihrer Entstehung die Fähigkeit zur Synthese von a1-ACT oder MFH-ähnliche Bereiche stellen geringer differenzierte Bereiche des glatten Muskeltumors dar, wie auch bei manchen Fettgewebstumoren. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Plattenepithelkarzinomen und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen gemacht (74).

Geht man von Beobachtungen an fetalen Fettkeimlagern aus (42,91), so ist zu erwarten, daß auch in Liposarkomen A1-ACT- und Lysozym-haltige Tumorzellen anzutreffen sind. Tatsächlich enthalten die untersuchten Liposarkome ebenso wie die fetalen Fettkeimlager Lysozym- bzw. A1-ACT-synthetisierende Zellen. Auch hier konnte DU BOULAY (8) in drei Liposarkomen keine neoplastischen A1-ACT- oder Lysozym-produzierende Zellen finden.

Obwohl also in einzelnen synovialen Sarkomen und Leiomyosarkomen einzelne offensichtlich neoplastische Zellen Lysozym bzw. A1-ACT produzieren, läßt sich keine nähere Verwandtschaft zum lockeren faserigen Bindegewebe erkennen. Dagegen steht ein Teil der Liposarkome dem lockeren,faserigen Bindegewebe und dem fetalen Fettkeimlager in

seiner zellulären Zusammensetzung und Enzymausstattung nahe Ferne, was sich entwicklungsgeschichtlich erklären ließe.

E Zusammenfassung

Zur Abklärung der Frage , ob das maligne fibröse Histiozytom von einer primitiven mesenchymalen Zelle, bzw. einer histiozytären fakultativ fibroblastischen Zelle ausgeht oder seinen Ursprung in einem Tumorfeld des lockeren faserigen Bindegewebes mit mehreren Zellinien hat, wurden verschiedene Gewebe von Erwachsenen, Embryos und Feten mit malignen fibrösen Histiozytomen verglichen.
Verglichen wurde einerseits das relative zahlenmäßige Verhältnis fibroblastischer zu histiozytären Zellen. In der von STERNBERGER entwickelten Peroxidase-Antiperoxidase Methode wurde zusätzlich der Anteil fibroblastischer und histiozytärer Zellen bestimmt, der zur Synthese der Enzyme Lysozym (Muramidase) und Alpha-1-Antichymotrypsin befähigt ist.
Dabei fiel auf, daß relativ viele Tumoren die Fähigkeit zur Synthese von Lysozym verloren hatten. Bei den übrigen malignen fibrösen Histiozytomen war bezüglich beider untersuchter Kriterien eine gute Übereinstimmung mit dem lockeren faserigen Bindegewebe Erwachsener zu beobachten. Die Übereinstimmung mit dem lockeren faserigen Bindegewebe von Embryonen und Feten war weit weniger gut. Es scheint somit wahrscheinlich, daß das maligne fibröse Histiozytom seinen Ursprung in einem Tumorfeld des lockeren faserigen Bindegwebes Erwachsener mit mehreren Zellinien hat, da kaum anzunehmen ist, daß eine einzige hypothetische neoplastische Zellinie sich in einem so genau am lockeren faserigen Bindegewebe orientierten zahlenmäßigen Verhältnis in zwei Richtungen, einschließlich ihrer relativen Enzymausstattung differenzieren würde.

Die zum Vergleich ausgewerteten synovialen Sarkome und Leiomyosarkome zeigten ein wesentlich vom lockeren faserigen Bindegewebe verschiedenes Zell- und Enzymmuster.
Eine gewisse Ähnlichkeit mit dem lockeren faserigen Bindegewebe und dem fetalen Fettkeimlager war bei einem Teil der Liposarkome zu beobachten.

Legende zu den Abbildungen:

Abb. 1: Embryonales areoläres Bindegewebe mit nur einzelnen schwarz gekörnten, markierten länglichen und ovalen Zellen mit Lysozym. PAP/AEC,X 63.

Abb. 2: Embryonales, areoläres Bindegewebe mit mehreren positiven, schwarz gekörnten Zellen mit Alpha-1-Antichymotrypsin. Daneben ein Fettgewebsläppchen. PAP/AEC,X 63.

Abb. 3: Malignes fibröses Histiozytom ohne auffallende Pleomorphie. Eine mäßige Zahl von z. T. rundlichen histiozytenähnlichen, z. T. länglichen fibroblastenähnlichen Zellen mit einer positiven Markierung und schwarzer Granulierung mit Lysozym. PAP/AEC, X 63.

Abb. 4: Malignes fibröses Histiozytom z. T. myxoid. Ein Teil der rundlichen und länglichen Tumorzellen zeigt eine positive Markierung mit Alpha-1-Antichymotrypsin. PAP/AEC, x 62.

Abb. 5: Embryonales, alveoläres Bindegewebe, das einzelne, längliche Zellen mit positiver Markierung durch Alpha-1-Antichymotrypsin erkennen läßt. PAP/AEC, x 400.

Abb. 6: Malignes fibröses Histiozytom mit mäßiger Pleomorphie. Mehrere, z. T. fibroblastenähnliche, z. T. histiozytenähnliche Zellen mit positiver Markierung durch Alpha-1-Antichymotrypsin. PAP/AEC, X 400.

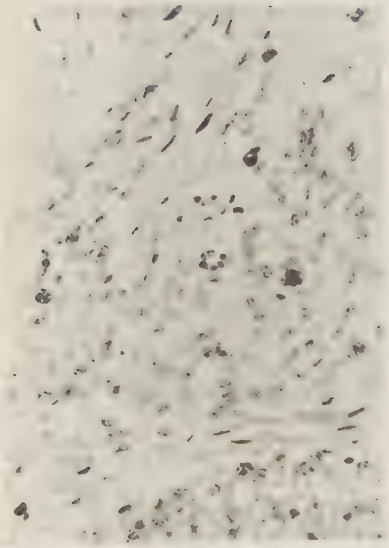


Abb. 1

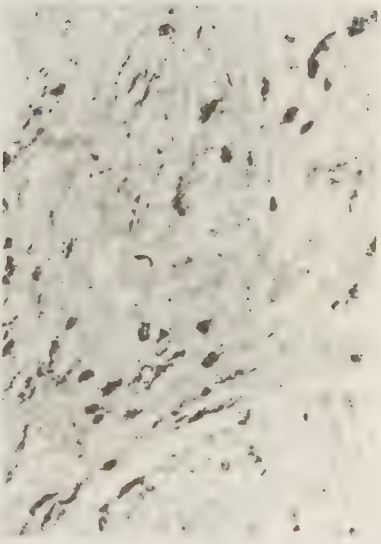


Abb. 2

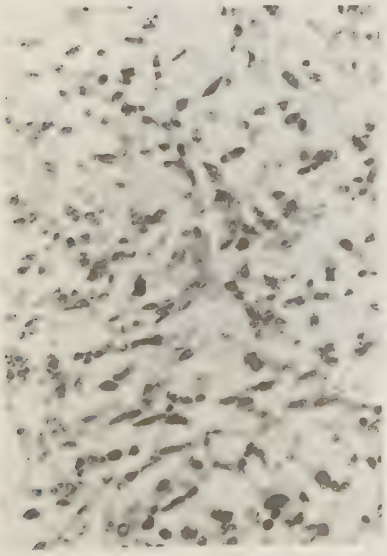


Abb. 3

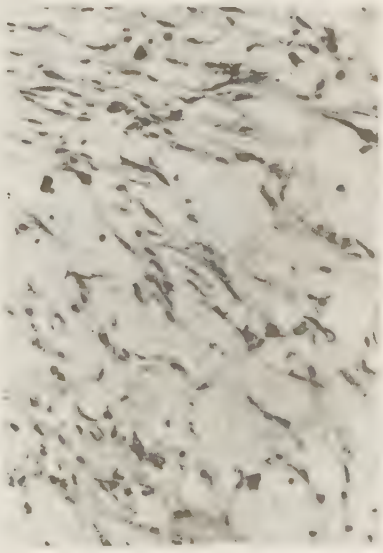


Abb. 4

Abb. 5

Abb. 6

F LITERATUR

1. Adamson IYR, Bowden DH (1980):Role of monocytes and interstitial cells in the generation of alveolar macrophages.II. Kinetic studies after carbon loading. Lab Invest 42: 518

2. Alguacil-Garcia A, Unni KK, Goellner JR (1977): Malignant giant cell tumor of soft parts: Ultrastructural study of four cases. Cancer 40: 244

3. Alguacil-Garcia A, Unni KK, Goellner JR (1978): Malignant fibrous histiocytoma: An ultrastructural study of six cases. Am J Clin Pathol 69:121

4. Angervall L, Johnsson S, Kindblom LG (1979): Primary malignant histiocytoms of bone after radiation. Acta Pathol Microbiol Scand 87 (A):6:437

5. de Bakker JM, de Wit AW, Daems WT (1981): The relation between monocytes and resident (tissue) macrophages. Haematology and Blood Transfusion 27:79

6. Ball J, Capman JA, Muirden KD (1964): The uptake of iron in rabbit synovial tissue following the intra-articular injection of iron dextran. A light and electron microscopic study. J cell Biol 22:351

7. Beelen RHJ (1981): Development of exudate-resident macrophages in vivo and in vitro. Haematology and Blood Transfusion 27:89

8. du Boulay CEH (1982):Demonstration of alpha-1-antichymotrypsin and alpha-1-antichymotrypsin in fibrous histiocytomas using the immunoperoxidase technique. Am J Surg Pathol 6:559-564

9. Bowden DH, Adamson IYR (1980): Role of monocytes and interstitial cells in the generation of alveolar macrophages. I. Kinetic studies of normal mice. Lab Invest 42: 511

10. Brooks JJ (1982): Immunhistochemistry of soft tissues tumors: Progress and prospects. Hum Pathol 13:969-974

11. Bucher O (1979): Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. (9. Auflage). H. Huber Bern

12. Burgdorf WHC, Duray P, Rosai J : Immunhistochemical identification of lysozyme in cutaneous lesions of alleged histiocytic nature. Am J Clin Pathol 75:162-167

13. Burns J (1975): Background staining and sensitivity of the unlabbeled antibody-enzyme (PAP) method. Comparsion with the peroxidase labelled antibody Sandwich method using formalin fixed paraffin embedded material. Histochemistry 43:291-294

14. Canalis RF, Green M, Konrad HR et al. (1975): Malignant fibrous xanthoma of the larynx. Arch Otolaryngol 101:135

15. Churg AM, Kahn LB (1977): Myofibroblasts and related cells in malignant fibrous and fibrohistiocytic tumors. Hum Pathol 8:205

16. Daems WT, Roos D, Berkel THJC van, Rhee HJ van der (1979): The subcellular distribution and biochemical properties of peroxidase in monocytes and macrophages. In: Dingle JT, Jacques PJ, Shaw IH (1979) (eds) Lysosomes in applied biology and therapeutics 6:463 North Holland, Amsterdam, New York, Oxford

17. Daems WT, Rhee HJ van der (1980): Peroxidase and catalase in monocytes macrophages, epitheloid cells and giant cells of the rat. In: Furth R van ed(1980) Mononuclear phagozytes, functional aspects. Nijhoff, The Hague Boston London 1:43

18. Dahlin DC, Unni KK Matsuno D (1977): Malignant (fibrous) histiocytoma of bone - fact or fancy? Cancer 39:1508

19. Deimann W, Fahime HD:Hepatic granulomas induced by glucan. An ultrastructural and peroxidase-cytochemical study. Lab Invest 43:172

20. Delgado-Partida P, Rodriques-Trujillo F (1972): Fibrosarcoma (malignant fibroxanthoma) involving conjunctiva and ciliary body. Am J Ophthalmol 74:479

21. DeLellis RA, Sternberger LA, Mann RB, Banks PM, Nakane PK (1979): Immunoperoxidase technics in diagnostic pathology. Am J Clin Pathol 71:483-488

22. Enzinger FM (1977): Recent developments in the classification of soft tissue sarcomas. In "Management of Primary Bone and Soft Tissue Sarcomas". Year Book Medical Publishers, Chicago

23. Enzinger FM (1979): Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: A distinct fibrohistiocytic tumor of children and young adults simulating a vascular neoplasm. Cancer 44:2147

24. Enzinger FM, Weiss SW (1983): Soft tissue tumors. C.V. Mosby, St. Louis

25. Eriksson M, Hardell L, Berg NO et al.(1981) Soft tissue sarcomas and exposure to chemical substances:A case referrent study. Br J Indust Med 38:27

26. Feldman F, Norman D(1972): Intra- and extraosseous malignant histiocytoma (malignant fibrous xanthoma) Radiology 104:497

27. Feldman F, Lattes R:Primary malignant fibrous histiocytoma (fibrous xanthoma) of bone. Skeletal Radiol 1:145

28. Fialkow PJ et al.(1971) Multiple cell origin of hereditary neurofibromatosis. New Eng J Med 284:298

29. Fialkow PJ (1976):Single or multiple cell origin for tumors.New Eng J Med 285:1198

30. FU YS, Gabbiani G, Kaye GI, Lattes R (1975) Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant fibrous histiocytomas): General considerations and electron microscopic and tissue culture studies. Cancer 35:176-198

31. Furth R van(1980):Cells of the mononuclear phagozyte system. Nomenclature in terms of sites and conditions. In: Furth R van(ed) Mononuclear phagocytes, functional aspects. Nijhoff, The Hague Boston London 1:1

32. Furth R van (1981): Current view of the mononuclear phagocyte system. Haematology and Blood Transfusion 27:3

33. Gabbiani G, Csank-Brassert J, Schneeberger JC:Contractile proteins in human cancer cells. Am J Pathol 83:457

34. Graham RC, Lundholm U, Karnovsky MJ:Cytochemical demonstration of peroxidase activity with 3-animo-9-ethylcarbazole. J Histochem Cytochem 13:150-152 (1965)

35. Gonzalez-Vitale JC, Slavin RE, McQueen DJ(1976): Radiation-induced intracranial mailgnant fibrous histiocytoma. Cancer 37:2960

36. Guccion JG, Enzinger FM (1972): Malignant giant cell tumor of soft parts. An analysis of 32 cases. Cancer 29:1518

37. Haelst UJGM van, Haas de van Dorsser AH (1976) Giant cell tumor of soft parts: An ultrastructural study. Virchows Arch (pathol Anat) 371:199

38. Hajdu, SI (1979):Pathology of soft tissue tumors. Lea&Febiger, Philadelphia

39. Henderson DW, Sage RW (1973):Malignant histiocytosis with eosinophilia. Cancer 32:1421

40. Hensley GT, Friedrich EG (1973):Malignant fibroxanthoma. A sarcoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 116:289

41. Heyderman E, Neville AM (1977): A shorter immunoperoxidase technique for the demonstration of carcinoembryonic antigen and other cell products. J Clin Pathol 30:138-140

42. Hirsch EF, Wells HG (1920) Retroperitoneal liposarcoma. Report of an unusual large specimen with chemical analysis. Am J Med Sci 159:356

43. Huang SH, Minassisn H, More JD (1976) Application of immunofluorescent staining on paraffin sections improved by trypsin digestion. Lab Invest 35:383-390

44. Huvos AG (1976): Primary malignant fibrous histiocytoma of bone. Clinicopathologic study of 18 patients. NY State J Med 76:552

45. Inada O, Yumoto T, Furuse K (1976):Ultrastructural features of malignant fibrous histiocytoma. Acta Pathol Jpn 26:491

46. Janka GE, Belohradsky BH, Däumling S, Müller-Höcker J, Meister P, Haas RJ: Familial lymphohistiocytosis. Haematology and Blood Transfusion 27:245

47. Kapadia GJ, Paul BD, Chung EB et al.(1976) Carcinogenecity of camellia sinensis (tea) and some tannin-containing fold medicinal herbs administered subcutaneously in rats. J Natl Cancer Inst 57:207

48. Kindblom LG, Jacobsen GK, Jacobsen M (1982):Immunhistochemical investigations of tumors of supposed fibroblastic-histiocytic origin. Hum Pathol 13:834-840

49. Kirchner T, Wünsch PH (1981): Weichgewebstumoren: Bioptische Diagnostik und statistische Analyse. Urban & Schwarzberg. München-Wien-Baltimore

50. Klockars M, Reitamo S (1974):Tissue distribution of lysozyme in man. J Histochem Cytochem 23:932-940

51. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC(1974) Renal malignant histiocytoma. J Urol 112:727

52. Kyriakos M, Kempson RL (1976) Inflammatory fibrous histiocytmoa: An aggressive and lethal lesion. Cancer 37:1584

53. Lellis De RA (1982): Diagnostic immunhistochemistry. Masson. New York

54. Mason TE, Phifer RF, Spicer SS, Swallow RA, Dreskin RB (1969): An immunoglobulin-enzyme birdge method for localizing tissue antigens. J Histochem Cytochem 17:563-569

55. Mason DY, Taylor CR (1975): The distribution of muramidase (lysozyme) in human tissues. J Clin Pathol 28:124-132

56. Maximow A (1906): Ober die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Arch f mikroskop Anat, Bd. 67

57. Maximow A (1927): Bindegewebe und blutbildendes Gewebe. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen II, 1 (Herausgeber v. Möllendorff, W). Springer Berlin

58. Meister P, Nathrath W (1981): Immunhistochemical characterization of histiocytic tumours. Diagn Histopath 4:79-87

59. Meister P, Nathrath W(1981): Immunhistochemical marking of malignant fibrous histiocytoma and malignant histiocytosis. In Haematology and Blood Transfusion Vol 27, 217-219. Springer Berlin, Heidelberg, N.Y.

60. Meister P, Müller-Höcker J, Gokel JM, Kretzschmar H, Janka G (1982): Familiäre Lymphohistiozytose. Verh Dtsch Ges Path 66:490

61: Mendelsohn G, Eggleston JC, Mann RB (1980): Relationship of lysozyme (muramidase) to histiocytic differentiation in malignant histiocytosis. An immunohistochemical study. Cancer 45:273-279

62. Merkow LP, Frich JC, Sliekin M, Kyreages CG, Pardo M (1971): Ultrastructure of a fibroxanthosarcoma (malignant fibroxanthosarcoma). Cancer 28:372-383

63. Meuret G (1981): The kinetics of mononuclear phagozytes in man. Haematology and Blood Transfusion 27:11

64. Michael RH, Dorfman HD (1976): Malignant fibrous histiocytoma associated with bone infarcts. Clin Orthop 118:180

65. Mirra JM, Gold RH, Marafiote R (1973): Malignant (fibrous) histiocytoma arising in association with a bone infarct in sickle cell disease: Coincidence or cause-and-effect? Cancer 39:186

66. Moriarty GC, Moriarty CM, Sternberger LA (1973): Ultrastructural immunocytochemistry by unlabeled antibodies and the peroxidase antiperoxidase complex (PAP). A technique more sensitive than radioimmunoassay. J Histochem Cytochem 21:825-833

67. Motoi M, Stein H, Lennert K (1980): Demonstration of lysozyme, alpha-1-antichymotrypsin, alpha-1-antitrypsin, albumin, and transferrin with the immunoperoxidase method in lymph node cells. Virchows Arch B Cell Path 35,73-82

68. Nakane PK, Pierce GB (1966): Enzyme-labelled antibodies and application of the localisation of antigens. J Histochem Cytochem 14:929-931

69. Nathrath WBJ, Meister P (1982): Lysozyme (Muramidase) and alpha-1-antichymotrypsin as immunohistochemical tumour markers. Acta Histochem XXV,69-72

70. Newland RC, Harrison MA, Wright RG (1975): Fibroxanthosarcoma of bone. Pathology 7:203

71. Oberling C (1935): Retroperitoneal xanthogranuloma. Am J Cancer 23:477

72. O'Brien JE and Stout AP(1964): Malignant fibrous xanthomas. Cancer 17:1445-1458

73. Ozello L, Stout AP, Murray MR (1963): Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. Cancer 16:331-344

74. Permanetter P, Meister P (noch nicht publiziert): Distribution of lysozyme (muramidase) and alpha-1-antichymotrypsin in normal and neoplastic cells and tissues.

75. Rhee HJ van der, Burgh de Winter CPM van der, Daems WT (1979): The differentiation of monocytes into macrophages, epitheloid cells and multinucleated giant cells in subcutaneous granulomas. II. Peroxidatic activity. Cell Tissue Res 197:379

76. Rhee HJ, Burgh de Winter van der, Daems WT: The differentiation of monocytes into macrophages, epitheloid cells, and multinucleated giant cells in subcutaneous granulomas. I. Fine structure. Cell Tissue Res 197:355

77. Reitamo S (1978) Lysozyme antigenicity and tissue fixation. Histochemistry 55:197-207

78. Schaefer HE, Fischer R (1968): Der Peroxidasenachweis an Ausstrichpräparaten sowie an Gewebeschnitten nach Entkalkung und Paraffineinbettung. Klin Wschr 46:1228-1230

79. Shamoto M (1970): Langerhans cell granule in Letter-Siwe disease. Cancer 26:1102

80. Spanier SS, Enneking WF, Enriquez P (1975): Primary malignant fibrous histiocytoma of bone. Cancer 36:2084

81. Spector GJ, Pgura JH (1974): Malignant fibrous histiocytoma of the maxilla. Arch Otolaryngol 99:385

82. Sternberger LA, Hardy PH jr., Cuculis JJ,Meyer HG (1970): The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex.(horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in the identification of spirochetes. J Histochem Cytochem 18:315-333

83. Sternberger LA: Immunocytochemistry (2nd ed.). John Wiley, N.Y. 1979

84. Sun JS, French SW (1976): Peroxidase antiperoxidase complex. Binding by Mallory bodies in unfixed tissues. Arch Pathol Lab Med 100:550-553

85. Taxy J, Battifora H (1977): Malignant fibrous histiocytoma: A clinico-pathologic and ultrastructural study. Cancer 40, 154-267

86. Taxy JB, Battifora H (1980): The electron microscope in the study and diagnosis of soft tissue tumors, in Trump BF, Jones RT (eds): Diagnostic Electron Microscopy (Vol 3). N.Y. John Wiley&Sons Inc.

87. Thomas C, Steinhardt HJ, Küchemann K, Maas D, Riede (1977): Soft tissue tumors in the rat. Pathogenesis and histopathology. Current Topics in Pathology 64:129

88. Turk JL, Narayanan RB (1981): The monocyte-macrophage system in granulomatous inflammation. Haematology and Blood Transfusion 27:101

89. Vernon ML, Fountain L, Krebs HM et al.(1973): Birbeck granules (Langerhans'cell granules) in human lymph nodes. Am J Clin Pathol 60:771

90. Virchow, R. (1863): Die krankhaften Geschwülste I, 3. Vorlesung, Hirschwald

91. Wassermann F (1965): The development of adipose tissue. In Handbook of Physiology, Edited by A.E. Renold and CF Cahill jr., Washington, DC American Physiology Society, 1965

92. Weinhouse S (1980): New dimensions in the biology of cancer. Cancer 45:2975-2980

93. Weiss SW, Enzinger FM (1977): Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma

94. Weiss SW, Enzinger FM (1978): Malignant fibrous histiocytoma: An analysis of 200 cases. Cancer 41:2250-2266

95. Weiss SW (1982): Malignant fibrous histiocytoma. A reaffirmation. Am J Surg Pathol 6:773-784

96. Wittig C: Immunofluorescence studies on formalin-fixed and paraffin-embedded material. Beitr. Pathol 181:288-291

97. Yashimata K, Iwamoto T, Iijima S (1978): Immunohistochemical observation of lysocyme in macrophages and giant cells in human granulomas. Acta Pathol Jpn 28:689-695

98. Yashimata K, Iwamoto T, Iijima S (1978): Immunohistochemical observation of lysocyme in macrophages in leprosy. Acta Pathol Jpn 28:697-703

99. Yumoto T, Morimoto K (1980): Experimental approach to fibrous histiocytoma. Acta Pathol Jpn 30: 767-778

Lebenslauf

3.1.1953	geboren in München
1959-72	Schulbesuch in München
1972	Reifeprüfung am Rupprechtgymnasium/München
1972-73	Wehr- und Zivildienst
1973-80	Studium der Humanmedizin an der LMU München
1980-83	Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses München-Harlaching
seit Juli 1983	Assistent am Brain Tumor Research Center, University of California, San Francicso

Herrn Prof. Dr. med. P. Meister gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und seine stete Förderung und intensive Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Inge Reimer hat den immunhistologischen Nachweis von Lysozym und A1-ACT durchgeführt. Ohne ihren immer aufgeschlossenen Beistand wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.